Diagnostika a léčba imunitní trombocytopenie

Libor Červinek

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Diagnóza imunitní trombocytopenie (ITP) spočívá v kombinaci laboratorního a klinického obrazu trombocytopenie při vyloučení ostatních onemocnění s nízkým počtem trombocytů. Zahájení léčby pacientů s ITP je doporučeno při snížení počtu trombocytů $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$, manifestních krvácivých projevech a dle rizikového profilu pacienta. V první linii léčby jsou používány kortikoidy a IVIG. Do druhé léčebné linie patří splenektomie, imunosupresivní léčba a podávání agonistů trombopoetického receptoru. Mezi novinky v léčbě ITP řadíme fostamatinib.

Klíčová slova: eltrombopag – fostamatinib – imunitní trombocytopenie – IVIG – kortikoidy – rituximab – romiplostim – setrvalá remise – splenektomie

Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia

Summary

The diagnosis of immune thrombocytopenia consists in the combination of laboratory and clinical pictures of thrombocytopenia while eliminating other disorders characterized by low levels of thrombocytes. The treatment initiation in patients with ITP is recommended when the thrombocyte count has dropped below $20\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$, when hemorrhagic manifestations occur and depending on the patient's risk profile. Corticoids and IVIG are used as first-line treatment. Second-line treatment includes splenectomy, immunosuppressive therapy and administration of thrombopoietin receptor agonists. A new drug in the treatment of ITP is fostamatinib.

Key words: corticoids – eltrombopag – fostamatinib – immune thrombocytopenia – IVIG – rituximab – romiplostim – sustainable remission – splenectomy

Úvod

Imunitní trombocytopenie (ITP) je autoimunitní onemocnění, které je definováno snížením počtu krevních destiček a zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocytomakrofágového systému a poruchou tvorby trombocytů v kostní dřeni. Pokud není přítomno jiné autoimunitní onemocnění a pacient má hodnotu krevních destiček $< 100 \times 10^9/\text{l}$, hovoříme o primární ITP. Nově diagnostikovaná ITP je do 3 měsíců od stanovení diagnózy, perzistentní onemocnění trvá od 3 do 12 měsíců a při trvání nemoci delším než 12 měsíců hovoříme o chronické ITP [1].

Imunitní trombocytopenie je i v 21. století diagnostikována per exclusionem, tj. po vyloučení jiných onemocnění. Pro ITP je typická izolovaná trombocytopenie a přítomnost krvácivých projevů. V rámci diagnostiky je stěžejní anamnéza pacienta, klinické vyšetření, nátěr periferní krve s mikroskopickým vyšetřením. Nátěr periferní krve každého pacienta s novou trombocytopenií by měl být mikroskopicky vyšetřen, musíme vyloučit zejména patologii, jež by svědčila pro jiná krevní onemocnění spojená s trombocytopenií, jako je nález dysplastických změn, blastů či schistocytů [2,3]. Mezi zá-

kladní vyšetření v době diagnózy patří stanovení krevní skupiny s přímým antiglobulinovým testem (PAT), základní biochemické vyšetření, sérologické vyšetření na viry HIV, hepatitidy B a C, koagulační vyšetření a kvantitativní vyšetření imunoglobulinů (IgA a IgG). Doporučené je vyšetření *Helicobacter pylori* (průkaz antigenu ve stolici). Další užitečné testy mohou napomoci k vyloučení systémových onemocnění, jako je SLE a antifosfolipidový syndrom (antinukleární protilátky – ANA, antifosfolipidové protilátky – ACLA IgG a IgM a přítomnost efektu lupus anticoagulans). Vyšetření kostní dřenež u pacientů s ITP je doporučováno u pacientů starších 60 let a také u pacientů, kteří jsou rezistentní k primární léčbě, zejména u těch, kteří jsou indikováni ke splenektomii.

Léčba imunitní trombocytopenie

Zahájení léčby pacientů s ITP je doporučeno při snížení počtu krevních destiček $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$, zvláště pokud jsou přítomny krvácivé projevy. Cílem léčby je zástava krvácení a prevence recidivy krvácení. Negativním prognostickým faktorem ve vztahu ke krvácení je u pacientů s ITP věk nemocného. S vyšším věkem roste

nebezpečí krvácení do centrálního nervového systému, zvláště u pacientů s chronickou refrakterní ITP [4].

Léčba ITP v první linii

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy potlačují fagocytární aktivitu a snižují syntézu autoprotilátek. Standardní iniciační kortikosteroidní léčbou je prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce 0,5–2 mg/kg/den po dobu 2–4 týdnů s postupným snižováním dávky. Příznivou úvodní léčebnou odpověď lze očekávat u 70–80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Po terapii kortikosteroidy se dosáhne dlouhodobé remise u 25–29 % pacientů. Vysokodávkované kortikosteroidy (pulzní metylprednisolon nebo dexametazon) bývají u pacientů s akutní ITP indikovány pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s výše uvedenou dávkou prednisonu. Jejich použití přichází v úvahu při emergentní situaci s nutností promptní normalizace počtu destiček. Dexametazon se podává v pulzech 40 mg/den po 4 dny (opakuje se každých 14–28 dnů). Efektivita terapie kortikoidy je limitována nežádoucími účinky kortikosteroidů.

Intravenózní imunoglobuliny

Mechanismem působení intravenózních imunoglobulinů (IVIG) je blokáda retikuloendotelového systému, blokáda působení antiidiotypových protilátek, ovlivnění hladiny cytokinů a modulační Fc receptorů. Ohledně dávkování IVIG nepanuje všeobecná jednota. Nejčastěji je doporučována dávka 1 g/kg ve 2 dnech, či 2 g/kg v 1 den nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dnů. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl v účinku IVIG podávaných v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů a v dávce 1 g/kg jednorázově [5]. Podání IVIG je vhodné při nutnosti emergentní terapie, dále pak u dětí a v těhotenství, zejména v 1. trimestru, kdy jsou kontraindikovány kortikosteroidy.

Léčba ITP ve druhé linii

Chirurgická léčba ITP

Splenektomie, stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV. Slezina představuje důležité místo produkce protilátek a je také hlavním místem destrukce destiček s navázanými autoprotilátkami. V současnosti představuje splenektomie 2. linii léčby pacientů s ITP, je tedy doporučo-

vána po selhání 1. linie. Provedení splenektomie vykazuje vysoký podíl léčebných odpovědí: 66 % nemocných je bez potřeby další terapie. Přibližně 20 % responderů dospěje postupem času k relapsu onemocnění. Všeobecně je doporučováno vyčkat s provedením splenektomie s přihlédnutím ke stavu pacienta, optimálně 12 měsíců, vzhledem k možnosti dosažení remise onemocnění (v některých případech i do 1 roku od diagnózy). Splenektomii je možno provést klasickou či laparoskopickou technikou. Mortalita výkonu je nízká, do 1 %, častější jsou pooperační komplikace, např. infekce v ráně či hematoma. Pacienti jsou po provedené splenektomii ohroženi infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. overwhelming post-splenectomy infection (OPSI), s incidencí 3,8–4,3 % a mortalitou 1,7–2,5 %. Proto by všichni pacienti, u kterých je plánována k splenektomii, měli před výkonem podstoupit aktivní imunizaci (očkování) dostupnými vakcínami proti pneumokokům, meningokokům a hemofilům. Revakcinace by měla probíhat podle doporučení výrobce konkrétní vakcíny.

Medikamentózní léčba

Agonisté TPO receptoru

Agonisté TPO receptoru (TPO RA) mají pro léčbu ITP nejvyšší stupeň doporučení (stupeň doporučení A, úroveň důkazů Ib) ze všech používaných léčebných modalit (tab).

Obecně schválenou indikací pro léčbu TPO agonisty představují pacienti s chronickou formou ITP, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikoidy, imunoglobuliny).

Eltrombopag je řazen mezi agonisty trombopoetického receptoru (TPO). Strukturálně jde o malou molekulu, jež v dávce 50–75 mg/den podávaná perorálně působí jako agonista TPO. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u více než 59 % pacientů, kteří užívali eltrombopag v rámci registračních klinických studií fáze 3. Při dlouhodobé léčbě (více než 4leté sledování) dosáhlo 88 % pacientů bezpečné hemostatické hladiny destiček. Hodnocení klinických dat o léčbě preparátem Revolade® (eltrombopag) při léčbě imunitní trombocytopenie (ITP) v podmínkách klinické praxe v České republice vedlo k výsledkům srovnatelným s údaji mezinárodními.

Tab. Medikamentózní léčba ITP

klinická situace	stupeň doporučení/ úroveň důkazů	léčebná modalita
1. linie léčby		kortikosteroidy (dexametazon, metylprednisolon, prednison), IVIG
2. linie léčby	A/Ib	agonisté TPO RA
	B/IIa–III	azatioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolát mofetil, rituximab, vinka alkaloidy
	C/IV	splenektomie
refrakterní ITP	A Ib	agonisté TPO RA
	IV	antifibrinolytika, podpůrná terapie, watch and wait

Romiplostim je řazen mezi agonisty trombopoetického receptoru (TPO). Chemicky je romiplostim Fc peptidový fúzní protein, jenž aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím trombopoetického (TPO) receptoru, čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Peptidová molekula se skládá z Fc oblasti (domény) lidského imunoglobulinu IgG1, jehož každá jednořetězcová podjednotka se kovalentně váže C koncem na peptidový řetězec obsahující 2 domény, které se vážou na TPO receptor (TPO receptor binding domain). Léčba spočívá v subkutánní aplikaci romiplostimu v dávce 1–10 µg/kg/týden (dávka je závislá na počtu destiček). V registračních klinických studiích fáze 3 bylo léčebné odpovědi dosaženo u 88 % nesplenektomovaných a 79 % pacientů po splenektomii.

Léčba romiplostimem snižuje výskyt krvácivých stavů a zároveň umožňuje významnou redukci konkomitanti ITP medikace (u splenektomovaných pacientů až ve 100 % případů). I při dlouhodobé léčbě romiplostimem (více než 5 let) dosáhlo téměř 95 % pacientů bezpečné hemostatické hladiny destiček a byl zachován příznivý bezpečnostní profil přípravku [8,9].

Hodnocení klinických dat o léčbě preparátem Nplate® (romiplostim) při léčbě imunitní trombocytopenie (ITP) v podmínkách klinické praxe v České republice vedlo k výsledkům srovnatelným s údaji mezinárodními.

Léčba agonisty TPO receptoru byla zamýšlena jako dlouhodobá léčba pro pacienty s chronickou refrakterní formou ITP, u většiny pacientů dojde po vysazení TPO RA k relapsu ITP. Mnozí se však udeje o tom, že u některých pacientů je možné po léčbě agonisty TPO receptoru navodit dlouhodobou, resp. setrvalou remisi ITP, která trvá i po vysazení těchto léčivých přípravků [10,11]. Možný imunomodulační účinek TPO RA, který dokáže navodit remisi autoimunitního procesu, je v současnosti předmětem výzkumu.

Následující výčet léčebných modalit má pro léčbu ITP nižší stupeň doporučení (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa–III).

Azatioprin blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je 1–2 mg/kg/den. Z nežádoucích účinků je třeba především sledovat jaterní toxicitu.

Cyklosporin A potlačuje proliferaci T-lymfocytů. Obvyklé dávkování je 3 mg/kg/den. Je podáván obvykle v kombinaci s kortikosteroidy. Léčebné použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita, terapeutického účinku je dosahováno po 2–3 týdnech podávání [12].

Cyklofosfamid je alkylující látka užívaná jako imunosupresivum či cytostatikum. Dávkování používané u pacientů s ITP je 1–2 mg/kg/den perorálně či v pulzech parenterálně [13]. Vzhledem k mutagennímu potenciálu je lék u mladších pacientů nevhodný.

Danazol je slabý androgen. Jeho mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc receptoru. Doporučené dávkování je 400–800 mg denně [14].

Dapson (diaminodifenyl sulfon) je primárně určen do kombináční terapie pro pacienty s leprou. Pro svůj imuno-

modulační účinek byl testován u pacientů s chronickou ITP v dávce 75–100 mg/den. Lék je vhodný především do kombinace s kortikosteroidy a umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů, bohužel léčebný účinek přetrvává pouze při trvalém podávání.

Mykofenolát mofetil je prekurzorem kyseliny mykofenolové, jež je nekompetitivním inhibitelem inozin-50-monofosfátdydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle 1–2 g/den, léčebného účinku je dosahováno přibližně po 3–4 týdnech podávání [15].

Rituximab, monoklonální chimérická protilátka proti receptoru CD20, se váže na B-lymfocyty a způsobuje jejich lýzu mediovanou FcR cestou aktivace komplementu či cestou buněčné imunity. Rituximab působí snížení počtu B-lymfocytů, a tím následné snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendoteliálního systému. Po léčbě rituximabem lze v nerandomizovaných studiích pozorovat 40–60 % kompletních léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 15–20 % nemocných [16]. Léčba rituximabem je většinou dobře snášena, ale je nutno upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží zvýšená teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí, jako jsou hepatitida typu B či JC viróza (progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML).

Nové léky v léčbě ITP

Inhibitor splenické tyrozinkinázy v léčbě ITP

Na protilátkách závislá fagocytóza je primárním mechanismem, jímž dochází u ITP pacientů k destrukci trombocytů. Slezina je dominantní místo produkce protilátek a i hlavní místo destrukce opsonizovaných trombocytů. Někteří pacienti mohou mít i minoritní místo destrukce trombocytů v játrech. Lidské makrofágy exprimují různé Fc receptory, jež se specificky vážou na IgG imunoglobuliny. Funkčně rozpoznáváme inhibiční a aktivací Fc receptory, jež přenášejí signál cestou tyrozinkinázového receptoru. Jako hlavní receptory jsou označovány FcRγ IIa a FcRγ IIIa, jež jsou zodpovědné za vychytávání opsonizovaných trombocytů. Aktivace FcRγ IIa receptoru na povrchu makrofágu cestou trombocytu s navázanou protilátkou spouští intracelulární signalizační dráhu zabezpečenou SYK tyrozinkinázovým receptorem.

Fostamatinib, orální inhibitor splenické tyrozinkinázy (SYK), dosáhl primárního léčebného cíle v rámci v randomizované dvojité zaslepené klinické studii fáze 3. Tato klinická studie byla určena pro léčbu dospělých pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií (ITP). Pacienti měli jak perzistentní tak i chronickou ITP a se setrvalou trombocytopenií < 30 × 10⁹/l. Pacienti byli v minulosti léčeni alespoň jednou léčebnou modalitou v rámci ITP (steroidy, rituximab, splenektomie, TPO mimetika). Primárním cílem studie byla stabilní odpověď v hladině trombocytů, definována jako dosažení počtu

krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu nejméně 4 z posledních 6 klinických kontrol studie. U 18 % pacientů léčených fostamatinibem bylo dosaženo stabilní léčebné odpovědi v hladině trombocytů ve srovnání s žádnou léčebnou odpovědí u pacientů ve větvi s placebem ($p = 0,0261$). Stabilní odpověď krevních destiček byla definována jako dosažení hladiny $> 50 \times 10^9/l$ krve alespoň 4 z posledních 6 návštěvách mezi týdny 14 a 24 léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální obtíže a elevace jaterních testů. Na rozdíl od jiných terapií, které modulují imunitní systém (imunosupresiva, rituximab, kortikoidy) nebo stimulují tvorbu trombocytů (TPO agonisté), působí fostamatinib přes inhibici destrukce trombocytů. Fostamatinib nabízí další racionální možnost léčby pacientů s ITP, jež jsou rezistentní na dosud užívané léčebné postupy.

Závěr

V oblasti imunitní trombocytopenie lze v posledních letech sledovat odklon od podávání imunosupresivních preparátů s čím dál častějším užitím stimulačního účinku agonistů trombopoetického receptoru. Tato skutečnost navazuje na poznatky o poruše ultrastruktury megakaryocytů u pacientů s chronickou ITP. V budoucnu lze předpokládat i možnost zařazení agonistů TPO receptoru v léčbě perzistentní nebo akutní ITP. U pacientů rezistentních na dosud používané způsoby léčby se jako nadějná možnost jeví užití fostamatinibu.

Literatura

1. Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386–2393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>>.
2. Provan D, Stasi R, Newland A et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-06-302984>>.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190–4207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>>.
4. Portielje J, Westendorp R, Klui-Nelemans H et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97(9): 2549–2554.
5. Godeau B, Lesage S, Divine M et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993; 82(5): 1415–1421.
6. Zoghalmi-Rintelen C, Weltmann A, Bittermann C et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2003; 82(5): 290–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-002-0550-8>>.
7. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2237–2247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa073275>>.
8. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9610): 395–403. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)>.
9. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113(10): 2161–2171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-150078>>. Erratum in *Blood* 2009; 113(19): 4822.
10. Červinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol* 2015; 102(1): 7–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1793-1>>.
11. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015; 90(3): E40–E43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23900>>.
12. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114(1): 121–125.
13. Reiner A, Gernsheimer T, Schlichter SJ. Pulse cyclofosfamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85(2): 351–358.
14. Maloisel F, Andres E, Zimmer J et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2004; 116(9): 590–594. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.024>>.
15. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 117(3): 712–715.
16. Ghanima W, Khelif A, Waage A et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9978): 1653–1661. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)>.

MUDr. Libor Červinek, Ph.D.

✉ Cervinek.libor@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 28. 11. 2017

Přijato po recenzi 17. 3. 2018